

## MuSK 항체 양성을 보이는 혈청음성 중증근무력증 환자의 임상적 특징

서울대학교 의과대학 신경과학교실, 서울대학교병원 신경과<sup>a</sup>, 서울대학교병원 임상의학연구소<sup>b</sup>, 영동세브란스병원 신경과, 연세대학교 의과대학 신경과학교실<sup>c</sup>, 강원대학교 의과대학 신경과학교실<sup>d</sup>, Honorary Consultant Immunologist, Neurosciences Group, Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe Hospital, United Kingdom<sup>e</sup>

이지영<sup>a</sup> 성정준<sup>a</sup> 오동훈<sup>a</sup> 민주홍<sup>a</sup> 김현정<sup>b</sup> 박종하<sup>b</sup> 최영철<sup>c</sup> 김성훈<sup>d</sup> A. Vincent<sup>e</sup> 이광우<sup>a</sup>

## Clinical Features of MuSK Antibody Positive Seronegative Myasthenia Gravis

Jee-Young Lee, M.D.<sup>a</sup>, Jung Joon Sung, M.D.<sup>a</sup>, Dong-Hoon Oh, M.D.<sup>a</sup>, Ju-Hong Min, M.D.<sup>a</sup>, Hyun-Jung Kim<sup>b</sup>, Jong-Ha Park<sup>b</sup>, Young-Chul Choi, M.D.<sup>c</sup>, Sung Hun Kim, M.D.<sup>d</sup>, Angela Vincent, M.D.<sup>e</sup>, Kwang Woo Lee, M.D.<sup>a</sup>

*Department of Neurology, Seoul National University Hospital, College of Medicine, Seoul National University<sup>a</sup>, Seoul; Clinical Research Institute, Seoul National University Hospital<sup>b</sup> Seoull; Department of Neurology, Youngdong Severance Hospital, College of Medicine, Yonsei University<sup>c</sup>, Seoul; Department of Neurology, College of Medicine, Kangwon National University<sup>d</sup>, Seoul, Korea; Honorary Consultant Immunologist, Neurosciences Group, Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe Hospital<sup>e</sup>, United Kingdom*

**Background:** A variable proportion of seronegative myasthenia gravis (SNMG) patients have antibodies to the muscle-specific tyrosine kinase (MuSK). Although several reports from Western countries suggest differences in the clinical features of MuSK antibody-positive and -negative SNMG patients, there have been no reports about these patients in Korea.

**Methods:** We performed the first survey of MuSK antibodies in Korea, measuring MuSK antibodies by commercial preparations (RSR Ltd) in the serum of SNMG patients who registered at the Seoul National University Hospital from October 2003 to January 2004, and identified clinical features and treatment responses prospectively until October 2004 using double blind method.

**Results:** Twenty-three (15 generalized and eight ocular MG, 15 men and eight women) SNMG patients with the ages from 1 to 60 years, (mean 36.24±16.82 years), were included. None of 8 ocular SNMG had MuSK antibody, whereas MuSK antibody was present in four (26.7%) of 15 generalized SNMG. All four MuSK positive patients were females, with pharyngeal and respiratory muscle weakness, and required immunosuppressive treatment in addition to acetylcholine esterase inhibitors. However, the overall disease severity and the age of onset did not show significant differences between MuSK antibody-positive and -negative SNMG patients and the responses to treatment were equally favorable.

**Conclusions:** Our study showed the lower rate of MuSK antibodies in SNMG than the previous reports. However it seems to require large multicenter survey to confirm the possibilities of geographical or ethnical differences in the future.

J Korean Neurol Assoc 23(6):792-795, 2005

**Key Words:** Seronegative myasthenia gravis, MuSK antibodies

Received April 22, 2005 Accepted July 28, 2005

\* Kwang Woo Lee M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Seoul National University Hospital  
28 Yeongseon-dong, Jongno-gu, Seoul, 110-744, Korea  
Tel: +82-2-2072-3215 Fax: +82-2-3672-7553  
E-mail: kwwoo@plaza.snu.ac.kr

## 서론

중증근무력증(MG) 환자 중에서 약 20%는 혈청에서 항아세틸콜린수용체항체(AchR-Ab)가 음성인데 이들을 혈청음성 중증근무력증(SNMG)으로 분류한다. SNMG 중 일부에서는 최근

muscle-specific tyrosine kinase (MuSK)에 대한 항체가 발견되었다.<sup>1-5</sup> MuSK 항체가 양성인 비율은 전세계적으로 다양하게 보고되고 있는데 동아시아지역이 상대적으로 낮은 것으로 보인다.<sup>4</sup> 1997년 한국의 한 연구에 의하면 SNMG는 전체 MG의 23% 정도였으나<sup>6,7</sup> 현재까지 한국에서 MuSK 항체에 관한 연구는 없었다. 한국의 MG는 발병 연령이 어리고 안구형 MG가 차지하는 비중이 상대적으로 높으며 이는 임상적으로 서양의 MG와 구별되는 특성이라 할 수 있다.<sup>6</sup> 저자들은 한국의 MG 환자를 대상으로 MuSK 항체 양성인 SNMG의 역학적 특성 및 임상 양상에 대해 알아보려고 하였다.

## 대상과 방법

본 연구는 전향적 이중 맹검 연구로서 2003년 10월부터 2004년 1월까지 서울대학교병원 신경과 외래에 등록된 MG 환자 중에서 SNMG로 진단된 환자를 대상으로 하였다. 총 154명의 MG 환자 중에 SNMG 23명이 포함되었고 2004년 10월까지 추적 관찰하였으며 중간에 탈락된 환자는 없었다. 첫 번째 외래 방문 혹은 외래 추적 방문 시에 혈청을 수집하여 MuSK 항체를 측정하였다. 그 결과는 추적 관찰이 끝날 때까지 환자와 의사 모두에게 알려지지 않도록 하였다.

MG의 진단은 전기생리학적검사, 약물반응검사, 그리고 일중변동을 보이는 특징적인 근무력증의 증상에 근거하였다. 신경-근전달의 이상은 저속반복신경자극검사서서 복합근활동전위가 11% 이상 감소한 경우이거나 단일섬유근전도에서 흔들림(jitter)의 증가를 보이는 경우로 하였다. 아세틸콜린분해효소억제제를 주입하였을 때 양성 반응을 보이는 경우도 진단에 도움을 주는 소견으로 간주하였다.

자가항체 측정을 위해서 혈청을 수집하였는데, 면역억제제 치료를 해야 하는 경우는 가능한 한 치료 시작 전에 혈청을 수집하였다. AchR-Ab는 표준화된 방사면역측정법을 이용하여 binding antibody를 검출하였고 0.2 nmol/L 미만인 경우를 음성으로 판독하였다. 음성을 보인 환자들의 혈청은 면역침강반응을 이용한 상품화 키트(RSR limited, Oxford, UK)를 사용하여 MuSK 항체를 측정하였다.

질병의 중증도를 평가하기 위해서 The Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) 분류를 근거로 발병 시기와 가장 악화되었을 시기의 MGFA grade를 측정하였다.<sup>8</sup> 또한 외래에서 마지막 추적 관찰이 이루어진 시기의 MGFA grade도 측정하였다.

치료로는 모든 환자들에게 우선적으로 아세틸콜린분해효소 억제제(pyridostigmine)를 경구 투여하였다. 그러나 증상이 장

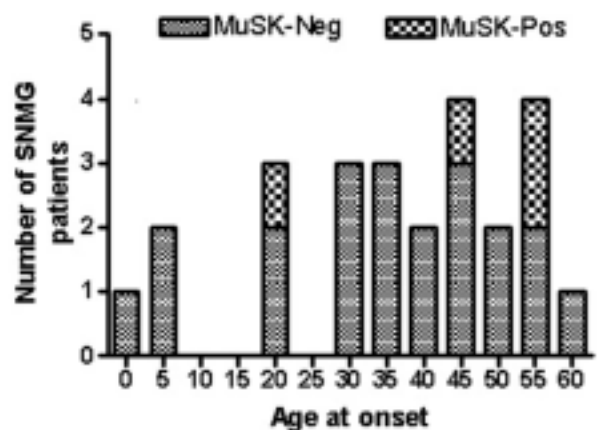
애를 유발할 정도로 심한 경우에는 1998년 Keesey J가 제시한 알고리즘을 참고하여 면역억제제를 추가로 투여하였다.<sup>9</sup> 면역억제제로는 prednisolone을 하루에 1 mg/kg의 용량으로 투여하였고 증상의 호전이 있는 후 관해를 유지하는 최소 용량으로 서서히 감량하였다. 다른 면역억제제가 필요한 경우에는 azathioprine을 하루 1 mg/kg의 용량으로 시작하여 치료 용량인 하루 2-3 mg/kg까지 증량하였다. 급성 근무력증 위기가 발생한 경우는 혈장교환술을 2-3일간 하였고 반응이 좋지 않은 환자에게는 5일간 0.4 g/kg/day의 용량으로 정맥 면역글로불린을 투여하기도 하였다. 상기 약물 치료 외에도 흉선의 이상이 흉부 전산화단층촬영영상에서 확인된 경우에는 흉선절제술을 하였다.

치료에 대한 반응은 MGFA postintervention status에 의거하여 complete stable remission (CSR), pharmacologic remission (PR), minimal manifestation (MM), 그리고 change in status로 분류하였다.<sup>8</sup>

## 결 과

SNMG 환자 23명 중에서 전신형 15명 중 4명(26.7%)만 MuSK 항체가 양성이고 8명의 안구형 환자는 모두 음성이었다(Table 1). MuSK 항체 양성군은 모두 여자였고 MuSK 항체 음성군의 남녀비율은 8:11 이었다. 발병 연령은 MuSK 항체 양성군과 음성군 사이에 차이가 없었다(Fig. 1).

4명의 MuSK 항체 양성인 환자 중에서 2명은 심한 연수마비 증상을 보였고 2명은 호흡곤란이 있었다. 경부, 견갑근의 위약은 연구에 포함된 모든 환자들에서 나타나지 않았다.



**Figure 1.** The age distribution of MuSK antibody negative and positive MG patients at onset

**Table 1.** The clinical features of MuSK positive and negative SNMG patients

Clinical features	No. of patients	
	MuSK positive (n=4)	MuSK negative (n=19)
MuSK antibodies (cpm precipitated / 5 µlserum)	>17,000 cpm	<400 cpm
Sex		
female : male	4 : 0	11 : 8
Age		
years or median (range)	18, 47, 53, 57	36 (1-60)
Ocular form	0 (0%)	8 (42%)
Generalized form	4 (100%)	11 (58%)
Most disabling symptoms		
ocular	0	9
pharyngeal	2	4
respiratory	2	2
limb weakness	0	4
axial weakness	0	0
MGFA grade at onset		0.006 <sup>a</sup>
MGFA grade at maximum severity		0.07 <sup>a</sup>
Immunosuppressive treatment	4 (100%)	4 (21%)
Thymectomy	1	1
Treatment response (PIS)		
CSR	0	2
PR	1	4
MM-0	0	1
MM-1	0	1
MM-2	0	3
MM-3	1	5
change in status (improved)	2	2
change in status (unchanged)	0	1
Other autoimmune disease	3	4
Other autoantibodies	1	1

<sup>a</sup>*p*-value by Fisher's exact test, two tailed with 95% significance PIS; postintervention status, CSR; complete stable remission, PR; pharmacological remission, MM; minimal manifestations.

발병 시기에 MuSK 항체 양성인 환자들은 MGFA grade가 I, IIa, IIb, IVb였고, MuSK 항체 음성인 환자들은 13명이 grade I, 5명이 IIa, 그리고 1명이 IIb였다. 양 군 간의 차이를 비교하기 위하여 비모수적 방법인 Fisher's exact test를 하였을 때 *p*=0.006 (SPSS, Statistical Package for Social Science, Inc., Chicago, IL, two-tailed with 95% significance)으로 의미 있는 차이가 있었다. 증상이 최대 악화된 시기의 MGFA grade는 Ia에서 V까지 다양하게 나타났는데 같은 방법으로 분석하였을 때 MuSK 항체 양성 및 음성군 간에 그 분포에 뚜렷한 차이가 없었다(*p*=0.07).

호흡곤란이 있던 환자 중에서 흉부 전산화단층촬영상 흉선의 이상이 보였던 2명에서 흉선절제술을 하였는데, 이 중 1명이 MuSK 항체 양성이었다. 조직병리 소견은 2명 모두 흉선과형성 (thymic hyperplasia)이었고 모두 흉선절제술 이전과 이후에 임상적으로 변화가 없었다. 치료에서는 특징적으로 MuSK 항체 양성 환자들이 모두 pyridostigmine 외에도 면역억제제 치료가 필요하였다(Table 1).

동반된 자가면역 질환이나 자가 항체에 관해서는 MuSK 항체 양성군에서 갑상선 질환이 1명 있었고 2명이 류마티스 관절염이 있었으며 이 중 1명은 항핵항체 양성이었다. MuSK 항체 음성군에서는 3명이 갑상선 질환이 있었고 2명에서 류마티스관절염과 항미세소체 항체(anti-microsomal antibody)가 양성이었다.

## 고 찰

현재까지 보고된 바에 의하면 MuSK 항체는 전신형 SNMG 환자 중 40-71%의 다양한 비율로 발견되었다. 본 연구는 한국의 MuSK 항체에 대한 첫번째 연구이다. 비록 연구에 포함된 환자수가 적지만 MuSK 항체가 전신형 SNMG의 26.7%에서 발견 되었으므로 기존의 연구 결과에 비하면 낮은 비율이다. 최근 중국에서 발표한 연구에 의하면 전신형 SNMG 환자 중에서 MuSK 항체 양성 비율은 3.8%(총 26명 중에서 1명이 양성)로서 본 연구 결과보다도 더 낮았다.<sup>4</sup> 이는 MuSK 항체 양성 빈도가 지리적 차이 혹은 아시아인과 백인 간의 인종적 차이를 보일 가능성이 있음을 시사한다.

AchR-Ab는 안구형 MG의 약 50%에서 발견되는데 이는 전신형에 비하면 상당히 낮은 편이다.<sup>7</sup> MuSK 항체 또한 현재까지 안구형 MG에서는 발견되지 않았다.<sup>5</sup> 이는 항체가가 너무 낮아 현재까지 알려진 방법으로 검출되지 않았거나 혹은 검출되기 이전에 이미 근육세포막에서 항체들이 제거되었기 때문일 수도 있다.<sup>7</sup> 또한 본 연구처럼 MuSK 항체 양성인 환자들 중에서 발병 시 MGFA grade I이었던더라도 추적 관찰 기간 동안 MGFA grade IIa 이상의 전신형 MG가 되었다는 사실을 참고로 한다면 MGFA grade I에 머물러 있는 단순한 안구형 MG에서는 MuSK 항체가 나중이라도 발견될 확률이 낮을 것임을 예측할 수 있다.

MuSK는 receptor tyrosine kinase로서 4개의 면역글로불린 유사 영역으로 구성되어 있고 한 개의 cysteine-rich 세포 외 영역과 한 개의 kinase 세포 내 영역을 가지고 있다. MuSK는 신경근접합부에 위치하고 발달 과정에 관여하며 시냅스 후 세포막의 분화에도 결정적인 역할을 한다는 사실이 in-vivo 연구를 통해 밝혀졌다.<sup>11,12</sup> 이에 의하면 MuSK가 결핍된 생쥐에서

는 발달과정에서 아세틸콜린 수용체가 군집되지 못하여 출생 후 성장장애를 보이다가 생존에 실패하였다. 그러나 근무력증의 병태 생리에 MuSK 항체의 정확한 역할은 아직 밝혀지지 않았다.

최근의 한 연구<sup>3</sup>에 의하면 SNMG는 MuSK 양성인 군과 MuSK 음성인 군으로 분류할 수 있고 MuSK 양성인 SNMG는 다음과 같은 세 가지 임상 유형을 지닌다고 한다. 첫 번째는 혈청양성 근무력증과 유사하고 두 번째는 연수마비가 심한 유형이며 세 번째는 경부, 견갑부 및 호흡근 마비가 두드러지고 안근의 위약은 경미하거나 뒤늦게 나타나는 유형이다. 그런데 본 연구에서는 4명의 MuSK 항체 양성 환자들이 모두 연수 및 호흡근 위약이 두드러졌고 경부위약은 거의 보이지 않았으며 처음부터 안근의 위약이 동반된 경우가 있었으므로 어느 한 유형에 잘 맞지는 않았다.

MuSK 항체 양성 SNMG에서 아세틸콜린분해효소억제제에 대한 반응은 다양하게 보고되어 있다.<sup>2</sup> 그런데, 본 연구에 포함된 MuSK 양성 환자들은 아세틸콜린분해효소억제제 단독 치료에는 거의 반응하지 않았고 모두 면역억제제 치료가 필요로 하였다.

본 연구는 한국의 SNMG 환자들을 대상으로 한 최초의 MuSK 항체 조사였지만 4명의 양성 환자에게 대한 기술만으로는 전체 MuSK 양성 SNMG의 정확한 임상 양상을 반영하기 어려우므로 향후 더 많은 수의 SNMG를 대상으로 연구해야 할 것이다.

## REFERENCES

1. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001;7:365-368.
2. Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003;126:2304-2311.
3. Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 2003;60:1978-1980.
4. Yeh JH, Chen WH, Chiu HC, Vincent A. Low frequency of MuSK antibody in generalized seronegative myasthenia gravis among Chinese. *Neurology* 2004;62:2131-2132.
5. Vincent A, McConville J, Farrugia ME, Newsom-Davis J. Seronegative myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004;24:125-133.
6. Kim JS, Kwon SU, Lee SH, Kim DE, Lee KW. Clinical characteristics of seronegative myasthenia gravis. *J Korean Neurol Assoc* 1996;14:206-214.
7. Lee KW, Kim JS, Lee SH, MG study group. Epidemiological and clinical characteristics of myasthenia gravis in Korea. *J Korean Neurol Assoc* 1997;15:825-837.
8. Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesay JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000;55:16-23.
9. Keesey J. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia in adults. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:753-756.
10. Richman DP, Agius MA. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology* 2003;61:1652-1661.
11. DeChiara TM, Bowen DC, Valenzuela DM, Simmons MV, Poueymirou WT, Thomas S, et al. The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation in vivo. *Cell* 1996;85:501-512.
12. Liyanage Y, Hoch W, Beeson D, Vincent A. The agrin/muscle specific kinase pathway: new targets for autoimmune and genetic disorders at the neuromuscular junction. *Muscle Nerve* 2002;25:4-16.